

Aus der Universitäts-Augenklinik Marburg an der Lahn
Direktor: Prof. Dr. med. W. Straub

Untersuchungen über die Pyocyaneus-Keratitis

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der gesamten Medizin
der hohen Medizinischen Fakultät
der Philipps-Universität Marburg

vorgelegt von

Heinke Schuchardt-Derichs
aus Bad Nauheim

Marburg 1967

Fotodruck von Erich Mauersberger in Marburg

Aus der Universitäts-Augenklinik Marburg an der Lahn
Direktor: Prof. Dr. med. W. Straub

Untersuchungen über die Pyocyaneus-Keratitis

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der gesamten Medizin
der hohen Medizinischen Fakultät
der Philipps-Universität Marburg

vorgelegt von

Heinke Schuchardt-Derichs

aus Bad Nauheim

Marburg 1967

Fotodruck von Erich Mauersberger in Marburg



Angenommen von der Medizinischen Fakultät
der Universität Marburg am 1. 12. 1967
gedruckt mit der Genehmigung der Fakultät
DEKAN: Prof. Dr. med. R. Siegert
REFERENT: Prof. Dr. med. W. Straub
COREFERENT: Doz. Dr. med. W. Aust

In Dankbarkeit meinen Eltern, Dr. med.
Johannes Derichs und Anna-Katharina Derichs
geb. Jäckel gewidmet.

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
A. I. Bacillus Pyocyaneus	1
II. Ernährung, Sensibilität und Immunbiologische Eigenschaften der Cornea	2
III. Klinik	3
IV. Histologie	3
V. Ursachen der Infektion	4
B. Bisherige Berichte über die Therapie der Pyocyaneusinfektion	6
I. Symptomatische Behandlung	6
II. Antibiotica und Sulfonamide	8
Urotropin und Streptosil (Sulfonamid)	9
Kombination von Streptomycin und Sulfonamiden	9
Streptomycintherapien	9
Streptomycin in Kontaktscheibchen	10
Polymyxintherapien	11
Colistin und Immunseren	14
Colistin	16
III. Enzymatische Untersuchungen	16
C. I. Eigene Untersuchungen	24
Methodik	24
Klinische Beobachtungen	24
Histologische Betrachtungen	28
II. Zwei Patienten mit Pyocyaneusinfektion der Hornhaut	29
D. Diskussion	32
E. Zusammenfassung	34
F. Literaturverzeichnis	37

BACILLUS PYOCYANEUS

- A. I. *Pseudomonas aeruginosa* (Trivialname *Bacillus Pyocyaneus*) gehört zur Familie der Pseudomonadaceae, die in zahlreichen Varianten in der Natur zu finden sind. Der Organismus wurde 1862 von LÜCKE zum erstenmal beschrieben und 1882 von GESSARD gezüchtet.

Pseudomonas aeruginosa ist ein kurzes, gewöhnlich schlankes, gramnegatives Stäbchen von 1,5 Länge und 0,3 - 0,6 Breite. Es ist lebhaft beweglich, lophotrich begeißelt. Der Bacillus gehört zu den Aerobiern und facultativen Anaerobiern. Er ist leicht bei einem Temperaturoptimum von 37 C auf gewöhnlichen Nährmedien zu züchten. Auf der Blutplatte kommt es durch diese Keime zur β -Hämolyse. Die Kulturen haben einen charakteristischen, süßlich aromatischen Geruch. Der Keim bildet zwei verschiedene Pigmente, das blaue Pyocyanin, worauf die englische Bezeichnung: "Bacillus of blue pus" (Erreger des blauen Eiters) zurückzuführen ist und das gelb-grüne Fluoreszin. Das Erstere ist cloriform- und wasserlöslich, das Letzte nur wasserlöslich.

EMMERICH u. LOEW haben gefunden, daß Filtrate von alten Fleischwasserkulturen des *Bacillus Pyocyaneus* eine fermentähnliche Substanz enthalten, die Pyocyanase, die gewisse antibakterielle Eigenschaften besitzt. Dieser Stoff wurde früher häufig bei diphtheriellen Halsinfektionen therapeutisch verwandt.

Der *Bacillus Pyocyaneus* ist ein harmloser im Boden, im Wasser und in der Luft weit verbreiteter Saprophyt. Er kommt physiologisch in der Intestinalflora in geringer Anzahl vor, vermehrt sich jedoch stark, wenn die Colibakterien unterdrückt werden.

Pseudomonas aeruginosa findet sich auf der menschlichen Haut und gelegentlich auch im oberen Respirationsstrakt. Da der Keim gewöhnlich wenig pathogen ist, findet man ihn kaum als Erreger einer Primärinfektion.

Jedoch bei extrem geschwächter Abwehrlage des Organismus, zum Beispiel bei Unterernährung insbesondere bei Säuglingen, kann es zu verschiedenen Primärerkrankungen kommen, wie Otitis media, Peritonitis, Pericarditis, Bronchopneumonie, Gastroenteritis und zu ruhrartig verlaufenden Darminfektionen. Bei der Verwendung verunreinigter Katheder und anderer Instrumente, wie überhaupt durch Verunreinigung von Wunden kommt es zu sekundär infizierten Veränderungen, die von einem blau-grün gefärbten Eiter bedeckt sind.

Auf die besondere Virulenz dieses Erregers bei Augeninfektionen, die meist sekundärer Natur sind, wird noch eingegangen.

II. ERNÄHRUNG, SENSIBILITÄT UND IMMUNBIOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN DER CORNEA.

Die Frage, wie die Ernährung der Hornhaut vor sich geht, ist noch nicht endgültig geklärt. Nach der zur Zeit bestehenden Auffassung wird die Ernährung durch eine Flüssigkeitsdurchtränkung des Parenchyms gewährleistet. Diese Flüssigkeit, das heißt, die für die Cornea lebensnotwendigen Nährstoffe, diffundieren aus einem Arkadengefäßnetz am Limbus corneae und dem diesen Gefäßen vorgelagerten Lymphgefäßnetz.

Die Cornea wird von den freien Enden der Nervi ciliares und den Krauseschen Endkolben nervös versorgt, und zwar vermitteln die freien Nervenenden den Schmerzsinne und die Kolben den Kältesinn. Gegen Druck und Wärme ist die Hornhaut unempfindlich.

Da die Cornea gefäßlos ist, liegt sie außerhalb des direkten Wirkungsbereiches der Immunitätsvorgänge des Blutes. Während der Organismus sich mit der Bildung von Antikörperreaktionen und sonstigen Abwehrmaßnahmen des Blutes gegen Infektionen schützen kann, ist die Cornea nur ungenügend in diesen Immunitätsprozeß eingeschaltet. Die Heftigkeit ihrer Reaktion, mit der sie zum Beispiel auf bakterielle Infekte reagiert, stehen häufig in keinem Verhältnis zu der Virulenz der einzelnen Erreger.

Für die Klinik der Hornhauterkrankungen sind einige wichtige Punkte zu berücksichtigen:

1. Der Stoffwechsel der Hornhaut findet über eine parenchymatöse Strömung statt.
2. Durch ihr Randschlingengefäßnetz ist die Cornea sowohl an den Kreislauf der Bindehaut als auch an den des Uvealtraktes angeschlossen.
3. Sie wird kaum in die Immunitätsvorgänge des Gesamtorganismus einbezogen.

Daher läßt sich die Schwierigkeit einer Behandlung bei Hornhautinfektionen verstehen. Die Abwehrreaktionen, die der Körper entwickeln kann, stehen ihr nicht zur Verfügung. Die verhältnismäßig schlechte Ernährungslage ist ein zweiter wichtiger Faktor, wodurch sie in besonderem Ausmaß den Erkrankungen wehrloser ausgesetzt ist als der übrige Organismus.

III. KLINIK.

Das bei einer mit *Pyocyaneus* infizierten Hornhaut entstehende Geschwür gleicht klinisch dem *Ulcus serpens corneae*. Es entsteht ein oberflächlicher Substanzverlust mit grauem Grund und wulstigen Rändern. Die Ausbreitung des Prozesses erfolgt nicht durch ein kontinuierliches Wachstum des Ulcus, sondern durch das Auftreten von tiefen Infiltrationen in die Nachbarschaft, die das Abstoßen des Epithels und der oberflächlichen Schichten einleiten. Die Cornea wird bald von einem flachen Geschwür eingenommen. Eine sehr heftige Iridocyclitis mit Hypopyon fehlt praktisch in keinem Fall. In der Regel kommt es in unbehandelten Fällen zur Perforation, da die hinteren Hornhautabschnitte den Prozeß auf die Dauer nicht aufhalten können.

IV. HISTOLOGIE.

Bei der experimentell erzeugten *Pyocyaneus*infektion zeigen sich im Bereich der Impfstelle ausgedehnte Nekrosen. Die Hornhaut ist unregelmäßig gequollen, das Epithel verschieden stark geschichtet. Die Basalzellschicht, die Descemetische Membran und das Endothel zeigen einen welligen Verlauf. Die Irisgefäße sind hyperämisch. Die Netzhaut, Aderhaut, Sklera und der

Ciliarkörper sind im Frühstadium nicht betroffen. Bei längerem Bestehen des Geschwürs neigen sie zu ödematöser Verquellung oder sind nekrotisch verschmolzen und haemorrhagisch durchsetzt. Die gesamte Hornhaut ist mit polymorphkerigen Leukocyten durchsetzt, die Vorderkammer abgeflacht und mit stark zerfallenen Leukocyten angefüllt, die in einem Fibrinnetz liegen. Die Infiltrationen von Leukocyten und Rundzellen erstrecken sich je nach der Schwere der Infektion bis in die tiefen Schichten der Sklera und erfassen auch die Iris bis zur Wurzel.

V. URSACHEN DER INFEKTION.

Wie im folgenden dargestellt, schließt sich die Pyocyaneusinfektion in den meisten Fällen an ein geringfügiges Trauma der Hornhautoberfläche an.

Sie führt innerhalb von vierundzwanzig Stunden zu schweren destruktiven Veränderungen des Auges. Ursache der Hornhautverletzungen sind in den meisten Fällen Fremdkörperverletzungen.

LANON beschreibt einen Fall, bei dem die Verletzung durch ausgebrannte Asche verursacht wurde.

Trotz sofortiger Entfernung der Asche beobachtete LANON die Entstehung desselben Geschwürs wie er es schon nach einer Verletzung durch Kiesel gesehen hatte. In beiden Fällen ließ sich *Bacillus Pyocyaneus* aus dem Hornhautgeschwür züchten. Die Injektion dieser Keime riefen beim Kaninchen rasch fortschreitende Geschwüre und Panophthalmie hervor.

Eine weitere Infektionsquelle bilden verunreinigte, nicht sterile Instrumente sowie infizierte Tropflösungen oder Tropfer. Als Beispiel sei auf einen Artikel im "Augenspiegel" * hingewiesen: "Pyocyaneus im Tropffläschchen". Es wird von sechs Patienten eines Augenarztes berichtet, die durch Eintropfen eines

*) 11. Jahrgang / Februar 1965 Nr. 2

Betäubungsmittels bei Fremdkörperverletzung auf dem behandelten Auge ganz oder teilweise erblindeten. Die Lösung enthielt, wie sich später zeigte, *Pyocyaneus*-keime.

Der gegen den Arzt angestrengte Prozeß endete mit dem Freispruch. Der betroffene Arzt empfiehlt jedoch zur Verhütung solcher Zwischenfälle von Infektionen durch angebrochene Lösungen

1. entweder die Benutzung einer Einzelportion steriler Augentropfen für jeden Patienten oder
2. die Benutzung einer jeweils neuen, sterilen Pipette bei jeder Tropfentnahme und
3. die zeitlich begrenzte Verwendung angebrochener Lösungen von höchstens vier Wochen.

Es wird in diesen Fällen angenommen, daß der erste Patient, nach seiner Verletzung Träger der Erreger gewesen ist, die dann von der Bindehaut an den Tropfer und in das Medikament gelangt sind und von hier fünf weitere Patienten infizierten.

BIGNELL (1951) warnt vor den routinemäßig verwandten Penicillinotropfflaschen, die die häufigste Infektionsquelle sind. Er fordert die wiederholte Sterilisation dieser Flaschen.

KLEIN weist 1954 auf die immer häufiger auftretenden *Pyocyaneus*infektionen nach Applikation von Augentropfen hin. Als Gegenmaßnahme empfiehlt KLEIN den Zusatz geeigneter Desinfektionsmittel.

Er testete auf Needhams Nährbrühe verschiedene Antiseptica gegen *Pseudomonas aeruginosa*. Folgende Konzentrationen gibt er in Atropin-, Eserin- und Fluoresceinlösungen an:

Chlorkresol	0,1 %
Thiomersalat	0,005 %
Nipasept	0,18 % (Methyl- und Propylester der p-Oxybenzoesäure)
Nipa	0,14 %

Zusätze von Silbersalz, Sulfonamiden und Antibiotica erhöhen die Schutzwirkung.

KLEIN fordert zur Verhütung der Infektion von Augentropfen die aseptische Herstellung, eine saubere Applikation der Tropfen und die begrenzte Verwendungszeit von Augentropfen in Kliniken.

RIEGELMANN, VAUGHAN und OKUMOTO warnen ebenfalls vor durch *Pseudomonas aeruginosa* verunreinigten Augentropfen und empfehlen Polymyxin B-Sulfat als wirksames bactericides Mittel.

B. BISHERIGE BERICHTE ÜBER DIE THERAPIE DER PYOCYANEUSINFEKTION.

I. SYMPTOMATISCHE BEHANDLUNG

Als erster beschrieb Mc NAB im Jahre 1903 eine Corneainfektion durch *Bacillus Pyocyaneus*. Eine vierzigjährige Patientin bemerkte plötzlich eine Sehverschlechterung links. Der Visus war bis auf das Erkennen von Handbewegungen herabgesunken. Befund: leichtes Lid-Ödem, geringe Ptosis, ödematöse, injizierte Conjunctiva mit grünlichem Sekret bedeckt. Fast die ganze Oberfläche der Cornea wird von einem runden Ulcus mit tief infiltrierten Rändern eingenommen. Die Vorderkammer ist nahezu vollständig mit Eiter angefüllt. Die angelegte Kultur ergab *Bacillus Pyocyaneus*. Behandlung: Breite Eröffnung der Vorderkammer, Scopolamin und Überschlüge von Hg. oxycyan. (1 : 3000) als ständig feuchter Verband. Bei der Entlassung hatte sich der Defekt mit Epithel überzogen, die Cornea blieb jedoch getrübt und der Visus auf Handbewegungen vor dem Auge beschränkt.

Ein Meerschweinchenversuch sollte über die Virulenz des Erregers Aufschluß geben. Die Bauchinjektion einer vierundzwanzigstündigen Bouillonkultur, gezüchtet von dem frischen Cornealgeschwür der Patientin, führte zu einer schweren Sepsis des Tieres.

SAFAR beschrieb 1926 eine dieser schweren Erkrankungen der Hornhaut, die: "jeder Behandlung trotzt".

Er berichtete von einem neunzehnjährigen Arbeiter, dem ein Eisensplitter gegen das linke Auge geflogen war. Es entwickelte sich ein gelber, schmerzhafter Fleck auf der Cornea mit schleimig-eitriger Sekretion und mäßiger Chemosis der Conjunctiva bulbi. Allmählich entstand ein großes, die temporale Hälfte der Hornhaut einnehmendes Ulcus mit gelb-grau infiltriertem Grund und einem dichten Infiltrationsring nach temporal unten. Es stellte sich eine Iritis und ein 3 mm großes Hypopyon ein. Der Cornealabstrich am zweiten Krankheitstage zeigte extracellulär gelegene, verschieden

große, gramnegative Stäbchen. Auf der angelegten Kultur wurde *Bacillus Pyocyaneus* gezüchtet. Behandlung: subconjunctivale Injektion von 0,2 ccm Sublimatlösung (1 : 1000), Spülungen mit Hydrarg.oxycyanat. (1 : 2000). Da die Behandlung nicht ansprach, wurde eine Kauterisation der Infiltrationssichel mit Perforation der Hornhautmitte durchgeführt. Neun Tage nach der Verletzung war die gesamte Hornhaut zerfallen, nach 14 Tagen wurde das Auge enucleiert.

Im Tierversuch führte das Einbringen einer Öse frischer Kultur auf die leicht erodierte Cornea nach 24 Stunden zu einem Ulcus mit Infiltrationsring und Hypopyoniritis, nach weiteren 24 Stunden zu einer Infiltration der ganzen Hornhaut, schließlich bildete sich ein *Staphyloma corneae totale* aus.

Bei der histologischen Untersuchung einer Kaninchenhornhaut mit einem 32 Stunden alten Geschwür zeigten sich im Bereich der Impfstelle ausgedehnte Nekrosen ohne Anwesenheit von Bacillen, eine dichte scheibenförmige Infiltration von polymorphkernigen Leukocyten, Eosinophilen und vereinzelt einkernigen Zellen. Der Ringabscess bestand aus einer oberflächlichen und einer tiefen Infiltrationszone, in denen sich schlanke Stäbchen zwischen den Hornhautlamellen fischzugartig angeordnet fanden.

SAFAR unternahm 1927 weitere experimentelle Impfversuche an der Kaninchenhornhaut.

Er stellte fest, daß das Krankheitsbild der *Pyocyaneus*-infektion sowohl an der menschlichen Cornea wie auch an der des Kaninchens gleiche Veränderungen hervorruft. Die entstehenden Keratitiden sind im allgemeinen sehr schwer. Eine Ausnahme bildet ein von ihm getesteter Stamm, der nur eine geringe Virulenz besaß.

Eine Infektion der Hornhaut konnte nur durch vorherige Läsion der Epitheldecke erzielt werden. Dann aber entwickelte sich ein Ringabscess mit starker, eitriger Sekretion. Um zu einer Erkrankung zu führen, müssen also Hornhautschädigung und Infektion zusammen auftreten. Eine absolute Immunität für das zweite Auge durch eine Erkrankung des anderen konnte SAFAR nicht feststellen. Gelegentlich verlief der Prozeß nicht so schwer. SAFAR konnte keine Reinfektion auf dem einmal erkrankten Auge erzeugen, auch nicht mit den virulentesten Stämmen. Die Therapieversuche mit Trepanation, Spülungen mit 2 % Tryptoflavinlösung, 2 % Argyrol, Borsäure und subconjunctivalen Umspritzungen der Hornhaut mit Septojodlösung waren erfolglos. Nur

die sofort nach der Infektion einsetzende Behandlung mit Aufstreuen von Borsäurepulver auf die Hornhaut verhinderte die Entzündung auch bei Verimpfung sehr pathogener Stämme, was jedoch schon drei Stunden nach der Infektion nicht mehr gelang.

OHM berichtet 1927 von einem Patienten, der wegen einer Gasphlegmone operiert worden war. Bei diesem entstand ein graues Geschwür der linken Cornea, das wohl durch einen bestehenden Lagophthalmus bei schwerer Somnolenz verursacht worden war. Es breitete sich innerhalb weniger Tage über die ganze Hornhaut aus und schloß mit einem tiefen Graben ab. Die angelegte Kultur ergab *Bacillus Pyocyaneus*. Im Hornhautpräparat ließen sich erst nach langem Suchen wenige gramnegative Stäbchen finden. Er behandelte mit Zink, Jodtinkturätzung, Bindehautdeckung und Exenteratio bulbi. Auch OHM nahm an, daß dem Lagophthalmus eine leichte Hornhautverletzung gefolgt war, ehe die Cornea infiziert wurde.

SHEARER beschrieb im Jahre 1935 drei Hornhautverletzungen durch Splitter, in denen sich die Virulenz des *Pyocyaneus*keimes deutlich zeigte. Trotz sofortiger Entfernung der Fremdkörper und danach erfolgreicher Behandlung mit Borwasser und 20 % Silberproteinlösung führten alle Verletzungen nach Perforation der Cornea mit Panophthalmie, schließlich zur Enucleation. Diese Fälle gleichen sich durch Übereinstimmung in folgenden Punkten:

1. Der Fremdkörper befand sich zwölf bis achtzehn Stunden in der Hornhaut.
2. Das Geschwür breitete sich sehr rasch aus.
3. Der Erreger zeigte sich gegen örtliche antiseptische Behandlung, gegen Phenol, Silbernitrat, Hitze und Kauterisation resistent.
4. Alle drei Patienten hatten eine Leukocytose.

II. ANTIBIOTICA UND SULFONAMIDE

Wichtig erscheinen die Untersuchungen über die Wirkung der SULFONAMIDE auf den *Bacillus Pyocyaneus* von NASTRI 1941.

Infolge eines Traumas entwickelte sich bei einer Patientin eine schwere Hypopyonkeratitis durch den *Bacillus Pyocyaneus*. Neben der gewöhnlichen lokalen Behandlung und wenigen intravenösen Urotropininjektionen wurde täglich 1,80 g eines Sulfamidpräparates

(Streptosil) gegeben. Das Lidödem, die Chemosis sowie die reichliche Sekretion verschwanden innerhalb von drei Tagen fast vollständig. Die Hypertension machte eine Paracentese notwendig. In vierzig Tagen erfolgte die Heilung mit einem relativ guten Visus (4/50). In Anbetracht dieses guten Resultates unternahm NASTRI experimentelle Untersuchungen in vivo und in vitro. Er untersuchte die Wirksamkeit der gewöhnlichen Sulfamidpräparate sowie die des Sulfamidpyridins und der Sulfamid - Thiazolpräparate. NASTRI stellte eine günstige Wirkung der Sulfamide und besonders der Pyridinpräparate auf diesen Erreger fest.

GRÜN und REINHARDT testeten die Wirkung von Streptomycin und Sulfonamiden. Dabei beobachteten sie bei der Arbeit mit einem sehr virulenten Stamm, daß Streptomycin und Sulfonamide getrennt gegeben lediglich eine Verzögerung des sonst schnell verlaufenden, böartigen Hornhautprozesses bewirkten. Erst die Kombination beider Präparate, bei möglichst früher und hoher Dosierung führte zur Heilung des Geschwüres.

BIGNELL beschrieb 1951 an Hand von zehn Fällen die Infektion mit Bacillus Pyocyaneus bei geringfügigen Verletzungen oder Abrasionen mit oder ohne Entfernung des Fremdkörpers aus der Cornea.

Etwa drei Tage nach der Verletzung zeigte sich ein schmerzhaftes Hornhautgeschwür mit einem weißlichen Zentrum und meist einem Hypopyon. Dieses Ulcus breitete sich schnell aus, zuerst ohne das Oberflächenepithel zu durchbrechen. Dann jedoch trat eine oberflächliche, zentrale Nekrose ein, später ein weißer Infiltrationsring. BIGNELL erwähnte als wirksamste Behandlungsmethode die sofortige Streptomycinthherapie, wobei täglich 0,5 g subconjunctival injiziert und stündlich Streptomycintropfen verabreicht wurden. Die Behandlung setzte er auch dann fort, als der Prozeß scheinbar zum Stillstand gekommen war, und zwar so lange, bis keine weißen Flecken mehr zu sehen waren.

WILLIAMS, HENCH und DU PONT GUERRY berichteten über eine Stahsplitterverletzung des rechten Auges.

Der Fremdkörper wurde entfernt und eine sterile Pantocainlösung eingetropt. Die Sterilität wurde durch eine angelegte Kultur bestätigt.

Benennung: stündliche Applikation einer 1 % Aureomycinsalbe. Am nächsten Tag war die Verletzung still.

geheilt, und der Patient klagte nach weiteren 24 Stunden über starke Schmerzen.

Klinischer Befund: 2 bis 3 mm große schneeweiße Ulceration innerhalb des Limbus, Hypopyon und generalisierte Trübung der Hornhaut.

Die Diagnose eines Pyocyaneusulcus wurde aus der Anamnese und den klinischen Erscheinungen gestellt.

Die histologische Bestätigung erfolgte vier Tage später. Die Autoren setzten sofort mit einer intensiven, gezielten Behandlung ein. Täglich subconjunctivale

Injektionen von 0,5 gm Streptomycin in 1 ml 2 % Procain mit 1 : 20 000 Epinephrin Lösung, stündlich 1,0 gm Streptomycinlösung sowie Aureomycin per os und zweimal täglich 1,0 gm Dihydrostreptomycin intramuscular. Das Hypopyon verschwand und das Geschwür vergrößerte sich nicht weiter. Die Therapie wurde in reduzierter Form noch zehn Tage fortgeführt, um ein Rezidiv zu verhindern. In der zweiten Woche setzte Vascularisation ein und es wurden vier Wochen 2,5 % Cortisontropfen viermal täglich gegeben. Danach waren die Gefäße verschwunden und die volle Sehschärfe (20/20-1) wiederhergestellt.

KLEIN und MILLWOOD verfolgten die Wirkung von halbstarren Kontaktscheibchen bei experimenteller Pyocyaneusinfektion. Sie wurden dazu angeregt von dem bereits 1894 stattgefundenen Versuch von MULES, der Bakterieninfektionen auf eine verletzte Cornea setzte und mit dem Auflegen von in Jodoform getränkten Gelatineoblaten behandelte.

Sie infizierten vier Kaninchenhornhäute und behandelten sie mit einer subconjunctivalen Injektion von 0,5 g Streptomycin (in 1 ml 0,5 % Ametocainlösung mit geringem Adrenalinzusatz 2 min Adrenalin 1:1000). Drei von vier infizierten Hornhäuten blieben klar. In einem anderen Experiment gelang es durch Gelatine oder Glycerin - Gelatinescheibchen, die 0,1 g Streptomycin enthielten, die Entwicklung einer Corneainfektion zu verhindern. Diese durch Ausgießen der Gelatine - Streptomycinmasse zwischen zwei Glasplatten und Abnehmen der dann entstehenden Plättchen hergestellten Scheibchen werden in den Bindehautsack eingelegt und die Lider mit einer Naht verschlossen. Die Gelatinescheibchen erwiesen sich jedoch insofern als unbrauchbar, als sie bei längerem Aufbewahren austrocknen und brüchig werden. In einem gut verschlossenen Behälter bewahren sie zwar ihre Konsistenz, neigen jedoch zur Bakterien- und Pilzansiedlung. Bei

dem raschen Austrocknen der Gelatinescheibchen besteht die Gefahr, daß sie Verletzungen des Auges verursachen. Die Glycerin-Gelatinescheibchen dagegen haben eine wesentlich bessere Haltbarkeit. Sie trocknen nicht aus, selbst wenn sie in einem offenen Behälter liegen, und es wurde bis jetzt keine durch sie verursachte Infektion festgestellt. Die gleiche Menge von Streptomycin, die bei der Anwendung der Gelatinescheibchen wirksam war, blieb subconjunctival injiziert wirkungslos. Das Streptomycinmolekül durchdringt ebenso wie das Polymyxin B-Molekül infolge seiner Größe nur sehr schwer und vereinzelt das intakte Corneaepithel, wenn das Präparat als Tropfen oder in Salbenform gegeben wird. Die subconjunctivale Injektion und die Applikation in Form von Glycerin-Gelatinescheibchen erzielte rasche Verbesserung der Heilungsmöglichkeiten. KLEIN empfahl, lokal applizierte Streptomycininjektionen als Routineprophylaxe bei oberflächlichen Verletzungen des Auges besonders in der Industrie anzuwenden.

Zur Behandlung eines Ulcus corneae durch *Pseudomonas aeruginosa* schlug er eine conjunctivale Injektion, in der Minimaldosis von 0,5 g Streptomycin mit Adrenalin-zusatz vor. Glycerin-Gelatine-Streptomycinscheiben können zusätzlich verwandt werden, da in Anbetracht des geringen Wassergehaltes der Scheiben sich der Streptomycingehalt verringern kann.

Die Glycerin-Gelatinescheiben haben sich als erfolgreich im Laboratorium erwiesen. Ihre Verträglichkeit im menschlichen Auge muß noch weiter geprüft werden. In jedem Fall sollte jedoch bei Unverträglichkeit der subconjunctivalen Behandlung, die Glycerin-Gelatinescheiben-Methode versucht werden.

ROSS prüfte 1952 die Wirksamkeit von Polymyxin B bei Augeninfektionen von Kaninchen mit *Pseudomonas aeruginosa*, da dieses Antibioticum schon gegen einige gramnegative Bakterien erfolgreich verwandt wurde.

Er verabreichte Polymyxin B (Sulfat) in einer Konzentration von 10 mg / ccm. Bei der ersten nicht behandelten Gruppe abradierte er das Hornhautepithel von zehn Tieren und infizierte die Wunde mit *Bacillus lyocyanus*. Alle Augen gingen verloren, wobei er die Augen als verloren bezeichnete, deren Hornhaut so vernarbt war, daß es auf menschliche Verhältnisse übertragen, Blindheit bedeutet hätte. In einer zweiten Gruppe von zehn ähnlich infizierten Augen, die eine halbe Stunde vor und nach der Infektion Polymyxin B Lösung eingetropt erhielten, gingen fünf verloren, fünf zeigten wenige intensive Narben. Zu einer

ritten Versuchsreihe, bei denen innerhalb einer Stunde nach der Infektion der Cornea dieselbe Behandlung stattfand, gingen sieben Augen verloren. Bei weiteren Versuchsgruppen wurde das Antibioticum local zwei Stunden nach erfolgter Infektion gegeben; alle zehn Augen gingen verloren. Andere infizierte Augen erhielten zusätzlich zu der Polymyxintropfbehandlung nach einer Stunde Polymyxin B in die Vorderkammer injiziert, sieben Augen gingen verloren. Die Vorderkammerinjektion löste eine schwere serofibrinöse Iridocyclitis aus. Alle Augen, bei denen eine Infektion des Glaskörpers stattfand, gingen ungeachtet der zeitlich verschieden einsetzenden Polymyxintropfbehandlung oder Vorderkammerinjektion verloren. Daraus schloß ROSS, daß das hier angewandte Polymyxin B keinen oder nur einen sehr geringen therapeutischen Wert besitzt. Von der Vorderkammerinjektion riet er wegen der heftigen Reaktionen ab.

WIGGINS stellte 1952 ausgedehnte Versuche mit Polymyxin B an. Er betonte die begrenzte klinische Verwendungsmöglichkeit dieser Präparate, da sie Nephrosen verursachen können.

Er testete zum Vergleich Aureomycin, Streptomycin und Circulin. Chloramphenicol und Terramycin zeigten in vitro eine relativ geringe antibiotische Aktivität gegen *Pseudomonas aeruginosa*. Unter Testbedingungen fand WIGGINS, daß jeder der 85 *Pseudomonas*-arten empfindlicher auf Polymyxin B als auf Streptomycin und Aureomycin reagierte. Polymyxin B war schon in kleineren Konzentrationen (0,08-2,5 g/ccm) wirksamer. Die verschiedenartigen Kombinationen dieser drei Antibiotica ergaben keine nennenswerte Zu- oder Abnahme der antibiotischen Wirkung. Die toxischen Effekte bei örtlicher Applikation von Polymyxin B auf das Corneaeptithel waren ähnlich denen des Aureomycins. Beide wirkten aber toxischer als Streptomycin. (Unter toxischen Effekten wird die zwei Stunden nach der Polymyxininjektion auftretende Entzündung der ganzen Konjunktiva mit reichlich eitriger Sekretion und schwacher pericornealer Injektion verstanden.) Diese Reaktion nimmt innerhalb von 72 Stunden ab, ohne auffallende permanente Schäden zu hinterlassen. Die locale Application von 0,25 % Lösung von Polymyxin B in physiologischer NaCl verzögerte nicht die Heilung der Corneabrasion beim Kaninchen und wurde vom menschlichen Auge gut vertragen. Polymyxin B dringt bei intakter Hornhaut wesentlich schwerer ein, als wenn sich kleine Defekte in der Epithelschicht befinden. Weiter stellte WIGGINS fest,

daß auch noch 24 Stunden nach der Infektion eine therapeutische Wirkung bei der Behandlung mit Polymyxin B zustande kam. Er empfiehlt daher einen Behandlungsversuch mit diesem Antibioticum bei einer Pyocyaneusinfektion der menschlichen Hornhaut.

MOORMAN und HARBERT berichten 1955 von zwei Fällen, die gute Erfolge durch örtliche und Allgemeinbehandlung mit Polymyxin B zeigten. Die Allgemeinbehandlung darf jedoch nur bei Patienten mit gesunden Nieren und unter klinischer Überwachung angewandt werden, um toxische Schäden der Nieren und des Nierensystems zu vermeiden.

GURD erzielte 1956 in zwei Fällen therapeutische Erfolge mit der täglichen Applikation einer Salbe, die 10 000 E Polymyxin E Sulfat und 500 E Bacitracin pro Gramm enthielt.

11 Kaninchenhornhäute, infiziert mit *Pseudomonas aeruginosa*, sprachen auf diese Behandlung schon nach sieben Tagen an. Aureomycin und Penicillinsalben waren unwirksam. GURD empfahl diese Salbe als Prophylaxe bei Corneaverletzungen zu verwenden, besonders wenn diese durch Fremdkörper in der Industrie verursacht wurden.

BRÄUN-VALLON, GAUD und SOLLE stellten 1957 bei der Überprüfung der verschiedenen Antibiotica fest, daß die Instillation in den Bindehautsack unwirksam wird, sobald der *Bacillus Pyocyaneus* in die vordere Augenkammer eingedrungen ist. Subconjunctivale Injektionen von Polymyxin sind sechzehn Stunden nach der Infektion unwirksam. Präoperative Behandlung durch Tropfen oder subconjunctivale Injektionen verhindern die Ausbreitung des *Bacillus Pyocyaneus*.

MEEL, WOOD und SETERFIT haben 1962 die gleichzeitige subconjunctivale und allgemeine Verabreichung von Polymyxin B - Sulfat beim Pyocyaneusgeschwür untersucht.

21 Tiere wurden 24 Stunden nach der Inoculation von *Pyocyaneus* mit 1,25 mg Polymyxin B-Sulfat pro kg Körpergewicht subcutan und mit 1,0 mg subconjunctival in jedes Auge, alle zwölf Stunden, acht Tage lang behandelt. Am fünften Tage war bei allen behandelten Augen (28) nur ein Bindehautabstrich positiv. Bei den 14 unbehandelten Augen waren neun positiv. Die unbehandelten Augen perforierten und nach drei Wochen zeigten sich dichte, teilweise vascularisierte Hornhautnarben als Restzustand. Die behandelten Augen heilten mit einzelnen zarten, zentralen Trübungen ab.

WILLIAMS, HENCH und DU PONT GUERRY versuchten durch Experimente die Verwirrung zu klären, die über die toxischen und entzündlichen Reaktionen durch Poly-myxin B und Polymyxin E bestanden und die Minimaldosis festzustellen, die eben noch an der infizierten Tierhornhaut wirksam war.

In vitro konnte Polymyxin B das Keimwachstum besser verhindern als Polymyxin E und Dihydrostreptomycin. Das *Pyocyaneusulcus* der infizierten Tiercornea antwortete achtzehn Stunden nach Inkubation ebenso gut auf Polymyxin B wie auf Polymyxin E bei einer täglichen Dosis von 25 000 units subconjunctival. Ausschlaggebend für den therapeutischen Erfolg ist der frühzeitige Behandlungsbeginn. Die Geschwüre der behandelten Kaninchenhornhäute heilten mit nur geringen Nebulae ab (Abb. 1 und 2).

Die örtliche Reaktion der Conjunctiva war mild. Es bestand kein nachweisbarer Unterschied zwischen der Reaktion von Polymyxin B verglichen mit Polymyxin E.

Empfohlene Therapie: subconjunctivale Injektion von 50 000 E Polymyxin B und stündliche Einträufelung von 10 000 E /ccm einer Polymyxinlösung.

HIROTSUJI stellte experimentelle Therapieversuche am *Ulcus serpens corneae* durch den *Bacillus Pyocyaneus* an.

In der ersten Versuchsreihe gab er nach der Inoculation von *Pseudomonas aeruginosa* lokal Immunserum auf die infizierte Kaninchenhornhaut. In der zweiten Reihe verabreichte er lokal Colistin. Im dritten Versuch kombinierte er Immunseren und Colistin. Im ersten Falle konnte kein Einfluß des drei Stunden nach



Abb.1 (Williams, Hensch, and Guerry).
Photograph of control eye (rabbit 14
in Table 2) 16 days after inoculation.

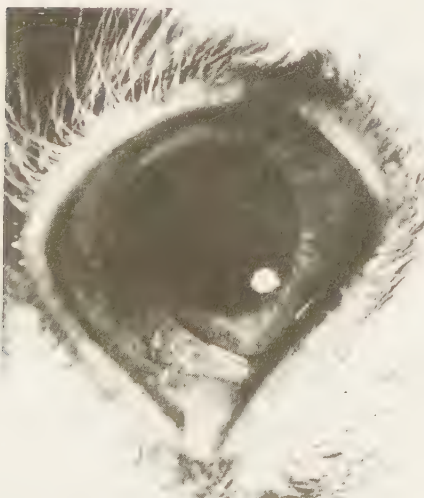


Abb.2 (Williams, Hensch, and Guerry).
Photograph of eye treated with 25,000
units of polymyxin B for eight days on
16th day after inoculation.

der Bakterieninoculation verabreichten Immunserums beobachtet werden. Bei der alleinigen Verwendung von Colistin waren die Symptome im Vergleich zur Kontrolle gering, es blieb eine dichte Narbe zurück. Bei der kombinierten Anwendung beider Mittel war die entstandene Schädigung des Gewebes gering. Sie heilte ohne Sehverlust ab.

Die kombinierte Anwendung von Antibioticum und Immunserum erwies sich bei diesen Versuchen therapeutisch am wirksamsten.

MEEL testete 1961 das neue besonders auf gramnegative Bakterien wirksame Antibioticum Colistin an Pyocyaneusgeschwüren.

Nach regelmäßiger i.m. Injektion von 2,5 mg/kg Körpergewicht, zwei Stunden und 24 Stunden nach Inoculation, gegeben im Abstand von zwölf Stunden und Lokalbehandlung mit einer Tropflösung von 10 g/ml alle vier Stunden, trat eine nur geringe Besserung ein. Colistin intramuskulär gegeben erreicht die Cornea in nicht ausreichend starker Konzentration, um wirksam zu sein.

Die Kombination der vierstündlich applizierten Tropflösung (10 g/ml) mit subconjunctivalen Injektionen von 1 mg Colistin im Abstand von acht Stunden, zwei Stunden nach Inoculation, zeigte deutlichere Heilungserfolge. Setzte die Behandlung 24 Stunden nach der Infektion ein, so war der Hornhautbefund unbefriedigend.

Es zeigte sich erneut, wie wichtig die rechtzeitig einsetzende Therapie bei dieser Infektion ist.

Die Behandlung mit Colistin brachte keine bedeutende Verbesserung gegenüber der Behandlung mit Polymyxin B.

III. ENZYMATISCHE UNTERSUCHUNGEN.

Aus dem Rahmen des bisher Besprochenen fallen die Arbeiten von FISHER und ALLEN heraus.

Die Feststellung, daß Augeninfektionen mit *Pseudomonas aeruginosa* als Charakteristikum die extensive Zerstörung des Cornealgewebes zur Folge haben, war der Anlaß zu Versuchen, die klären sollten, ob es sich hier um enzymatische Vorgänge handele.

FISHER-ALLEN nahmen an, daß wahrscheinlich ein proteolytisches Enzym (oder Enzyme) oder ein Toxin oder die Kombination dieser Faktoren, die von dem Erreger gebildet werden, eine wichtige Rolle bei der Destruktion der Cornea spielen.

Zu ihren Versuchen nahmen sie den virulentesten *Pseudomonas*-stamm. Sie züchteten ihn 18 Stunden auf einem "tryptischen Casein-Hydrolysat" (Trypticase BBL), trennten die Bakterien durch Zentrifugieren vom Nährmedium und den im Nährboden enthaltenen Stoffwechselprodukten. Die so isolierten Bakterien verursachten nach Inoculation in die Kaninchenhornhaut die gleiche Zerstörung des Gewebes wie die 24stündige Nährbrühekultur. Nach Inoculation von Kultur Nährbrühe, in der vorher *Pseudomonas aerug.* gezüchtet und später wieder abzentrifugiert worden war, entstand ebenfalls ein Ulcus corneae, während sich bei dem Kontrollversuch mit tryptischen Casein-Hydrolysat, auf dem nie *Pseudomonas* gewachsen war, keine Reaktion der beimpften Cornea zeigte.

Bei weiteren Versuchen beobachteten sie nach Inoculation von:

1. einem Autolysat gewaschener Bakterien,
2. einem zellfreien Überstand, der von einer 18 Stunden auf tryptischem Casein Nährboden gezüchteten Kultur entfernt worden war,
3. einer 18 Stunden bebrüteten tryptischen Casein-Hydrolysat Kultur,

bei allen dreien eine proteolytische Aktivität.

Die proteolytische Enzymfraktion wurde teilweise durch Precipitation vom zellfreien Überstand gereinigt und zeigte nach intracornealer Inoculation eine heftige Reaktion des Cornealgewebes mit Perforation und Heraustreten intraocularer Substanzen. Die proteolytische Aktivität hatte sich in dieser Fraktion durch das Reinigungsverfahren pro Einheit, der darin enthaltenen Eiweißmenge vergrößert und damit das Verhältnis der Enzymaktivität zur Quantität des Proteins in erheblichem Maße verstärkt.

Wurde diese proteolytische Enzymfraktion (Testmaterial) erhitzt und das darin enthaltene Protein denaturiert, so verlor es seine Aktivität, und zwar sowohl die proteolytischen Eigenschaften als auch die Fähigkeit, eine schwere Hornhautzerstörung hervorzurufen.

Keine Hornhaut zerstörenden Faktoren und keine proteolytische Enzymaktivität wurden bei *Pseudomonas*-organismen nachgewiesen, die auf einem künstlichen Medium gewachsen waren.

Daraus schlossen FISHER und ALLEN, daß die hier angenommene Protease ein adaptives Enzym ist, das die Gegenwart eines geeigneten Proteinsubstrates erfordert, um wirksam zu sein.

Bei einem anderen Versuch wurden vom Nährboden (trypt. Casein Hydrol.) gereinigte Bakterienzellen zerstört, um den die Cornea zerstörenden Faktor zu isolieren. Die löslichen Proteine wurden mit Kochsalz extrahiert, während man die Zellfragmente durch Zentrifugation von der Suspension entfernte. Man erhielt eine bernsteinfarbene Lösung, die aus löslichen, überwiegend aus Proteinen bestehenden Zellsubstanzen zusammengesetzt war. Wurde diese lösliche Proteinfraction einer Kaninchencornea inoculiert, so bildete sich, als Folge eines proteolytischen Prozesses ein großes Geschwür, das perforierte.

Wiederholte Versuche, *Pseudomonas aeruginosa* aus diesem Ulcus zu züchten oder mikroskopisch darzustellen, endeten negativ. Die oculäre Schädigung war also von löslichen Faktoren aus diesem Extrakt verursacht worden und nicht die Folge der Aktivität lebender Organismen.

Es konnte weiter beobachtet werden, daß für die Entstehung von proteolytischen Enzymen, die eine aktive Rolle bei der Zerstörung der Cornea spielen, das Vorhandensein eines organischen Materials, auf dem die Organismen wachsen, ausschlaggebend ist. Extrakte von *Pseudomonas*kulturen, die auf synthetischem Nährboden gezüchtet waren, zeigten keine Aktivität.

Nicht alle Proteasen haben zerstörende Eigenschaften, wenn sie auf die Hornhaut gebracht werden.

Trypsin, eine Protease, die in dieser Versuchsserie verwandt wurde, und die nicht bakteriellen Ursprungs war, verursachte nur eine sehr milde Reaktion, verglichen mit der des *Pseudomonas*enzym.

Diese Beobachtung entspricht der Tatsache, daß die Enzyme eine spezifische Substratgebundenheit besitzen.

Dieser Mechanismus einer Protease - Reaktion bei *Pseudomonas*infektionen ist von therapeutischem Wert. Es müßte ein Enzyminhibitor gefunden werden, der die Zerstörung des Hornhautgewebes verhindern kann. Mit den Antibiotica bekämpft man nur die lebende Zelle und nicht die extrazellulären Substanzen, die von den Bakterien produziert werden. Wahrscheinlich könnte ein Anti-Enzym-Inhibitor die *Pseudomonas*-Protease inaktivieren und so die Corneadestruktion verhindern.

Pseudomonas aeruginosa gehört nicht zu den Erregern, die unter allen Umständen im intakten Gewebe eine pathogene Wirkung auslösen. Das Auftreten einer Infektion ist oft mit einem entsprechend schlechten generellen Gesundheitszustand des betroffenen Individuums verbunden. Bei Hornhautinfektionen dringen die Keime meist durch einen oberflächlichen Defekt in das Gewebe, wo sie sich rasch vermehren und eine schwere Zerstörung der Hornhaut verursachen. In der Literatur, die sich mit der Behandlung von *Pyocyaneus*infektionen der Cornea beschäftigt, ist bis zum Jahre 1940 nur vereinzelt von therapeutischen Erfolgen die Rede. In den meisten Fällen endete bis dahin diese Erkrankung mit der Enucleation.

Wie aus der vorausgegangenen Besprechung zu ersehen ist, sind Streptomycin und Polymyxin B die therapeutisch wirksamsten Präparate bei der Behandlung des *Pyocyaneus*geschwürs.

Die in der Literatur beschriebenen Fälle, bei denen Polymyxin B unwirksam war, sind auf eine zu spät einsetzende Applikation oder die Resistenz der einzelnen *Pseudomonas*stämme gegen diese Präparate zurückzuführen.

Für den Behandlungserfolg des *Pyocyaneus*ulcus ist die möglichst früh gestellte Diagnose ausschlaggebend. Die angelegten Kulturen sollen nur der Bestätigung dienen und nicht erst die Diagnose der Infektion stellen lassen.

Streptomycin und Polymyxin sind derzeit die wirksamsten Antibiotica. Sind die Erreger erst in die vordere Augenkammer eingedrungen, so vermag die Therapie höchstens noch den Bulbus zu retten. Es empfiehlt sich also bei allen Fremdkörperverletzungen, eine gezielte Prophylaxe zu betreiben, entweder durch

Tropfen oder subconjunctivale Injektion, durch die von GURD empfohlene antibiotische Salbe (Polymyxin B-Sulfat und Bacitracin) oder mit den von KLEIN und MILLWOOD getesteten Glycerin - Gelatinescheibchen.



Abb. 3 Abbildung des rechten Auges von Tier 1
24 Stunden nach Inoculation der Keime. Eitrige
Einschmelzung der Cornea im Bereich der Einstich-
stelle und klaffende Wunde, aus der sich blutig,
eitriges Sekret entleert.

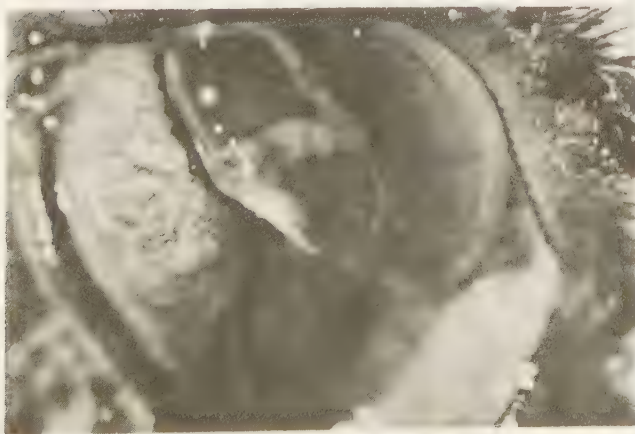


Abb. 4 re. Auge, Tier 1, 48 Stunden nach Inocula-
tion. Heftiger Reizzustand. Hornhaut im Limbusbe-
reich breit eröffnet, Iris blutig entleert.

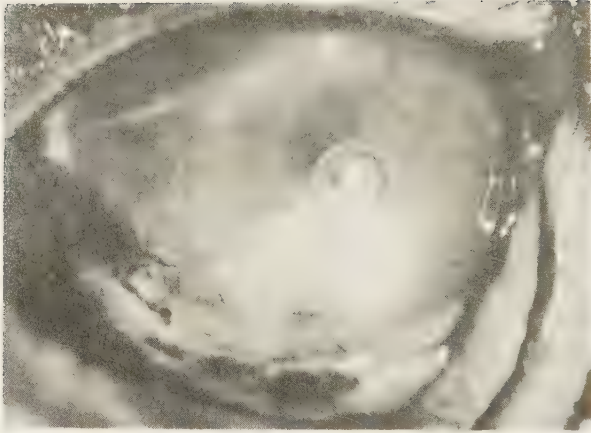


Abb.5 li. Auge, Tier 1, 24 Stunden nach der Inoculation. Schwellung der Nickhaut. An der Einstichstelle dichte gelbliche Hornhautinfiltration. Vorderkammer getrübt, Pupille eng und entrundet, schmales Hypopyon.



Abb.6, re. Auge, Tier 2, 24 Stunden nach Inoculation Hornhaut diffus getrübt, mit gestippter Oberfläche, Vorderkammer mit eitrigem Erguß angefüllt. Pupille eng, eben noch erkennbar.

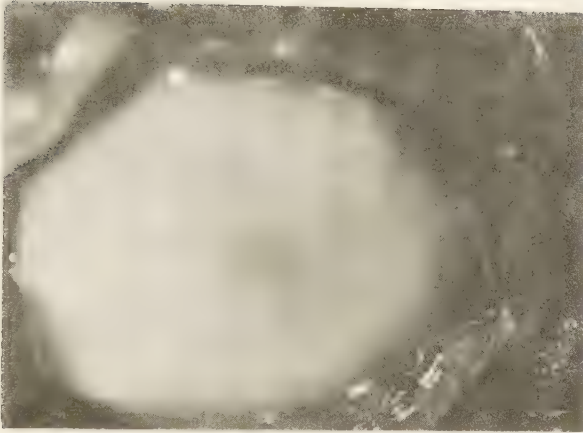


Abb.7, re. Auge, Tier 2, 48 Stunden nach Inoculation. Pupille nicht mehr zu sehen. Diffuse, eitrige Infiltration der gesamten Hornhaut.

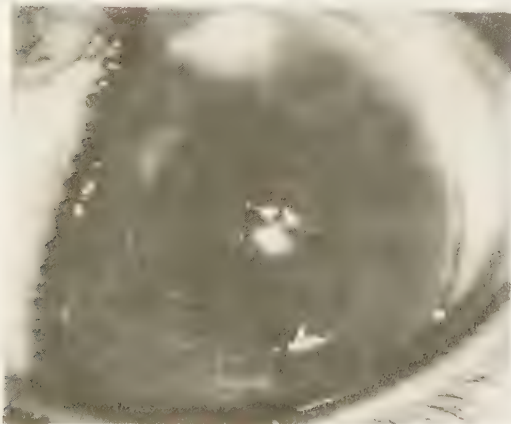


Abb.8, li. Auge, Tier 2, 24 Stunden nach Inoculation. Mildere Reaktion des Auges. Umschriebene, eitrige Infiltration an der Einstichstelle. Der Iris ist flockiges, eitriges Exsudat aufgelagert.

C. I. EIGENE UNTERSUCHUNGEN

Methodik

Von einer Pyocyaneuslösung, auf Blutagar gezüchtet wurde steriles Material entnommen und in physiologischer Kochsalzlösung suspendiert. Dann erfolgte eine Injektion dieser Suspension in beide Vorderkammern von Tier 1 und 2. Voraus ging eine Anästhesie der Augen dieser erwachsenen Kaninchen. Ein kleiner Teil der Lösung floß jeweils zurück.

Die klinischen Befunde wurden an den linken Augen nach 24 Stunden, an den rechten Augen noch nach weiteren 24 Stunden beobachtet. Dann erfolgte die Abtötung der Kaninchen.

Klinische Beobachtungen

Tier 1, re. Auge (Abb. 3) nach 24 Stunden: heftiger Reizzustand der Conjunctiva mit Rötung und Schwellung der Nickhaut. Eitrig-eitrige Einschmelzung der Hornhaut im Bereich der Injektionsstelle und ihrer Nachbarschaft, sodaß hier eine klaffende Wunde bestand, aus der sich blutig-eitriges Sekret entleerte.

(Abb. 4) Nach weiteren 24 Stunden Bindehaut unverändert, Hornhaut im Limbusbereich breit eröffnet mit eitrig-infiltrierten Wundrändern. Vorderkammer aufgehoben, Iris breit vorgefallen.

li. Auge, (Abb. 5) nach 24 Stunden heftige Conjunctivitis mit Rötung und Schwellung der Nickhaut und eitrig-schleimiger Sekretion. An der Einstichstelle und deren Nachbarschaft dichte gelbe Hornhautinfiltration mit progressivem Rand zum Zentrum. Hintere Synechien, unten schmales Hypopyon, eitriges Flocken der Iris oben aufgelagert. Das Tier machte einen schwer kranken Eindruck.

Tier 2, re. Auge; nach 24 Stunden. Heftige, gemischte Injektion mit Rötung und Schwellung der Conjunctiva bulbi et tarsi und der Nickhaut. Hornhaut diffus gelblich mit gestippter Oberfläche (Abb. 6).

In der Nähe der Einstichstelle eitrig-eitrige Infiltration, die in der Umgebung allmählich abnimmt. Vorderkammer von einem eitrigen Erguß angefüllt. Pupille eng. Eben noch zu erkennen.

Nach weiteren 24 Stunden Zunahme der Infiltration, Pupille nicht mehr zu sehen (Abb. 7).

Tier 2, li. Auge 24 Stunden nach Versuchsbeginn (Abb. 8). Erscheinungen insgesamt geringer als rechts. Mäßige gemischte Injektion und umschriebene eitrig-eitrige Infiltration an der Einstichstelle. Unten war der Iris etwas flockiges, eitriges Exsudat aufgelagert.

Enucleation beider Augen. Histologische Untersuchung. Färbung der Schnitte mit Hämatoxilin - Eosin und mit Methylblau. Sowohl mit diesen beiden Färbemethoden als auch fluoreszenzmikroskopisch gelang es nicht, die gramnegativen Stäbchen des *Pyocyaneus* sichtbar zu machen. Es ist anzunehmen, daß die Erreger bereits von den in allen Schnitten massenhaft auftretenden Leukocyten phagocytiert und lysiert worden sind.

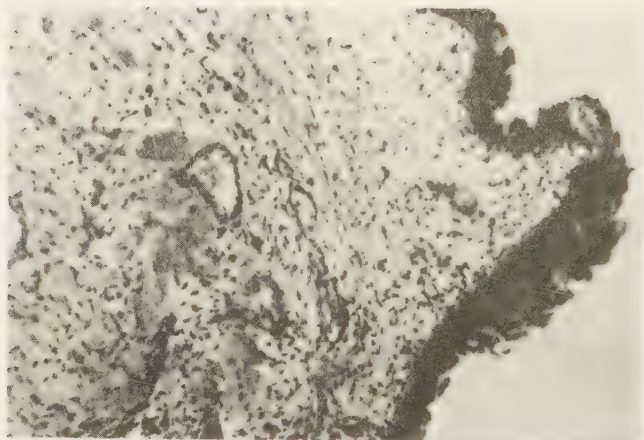


Abb.9 re. Auge Tier 1, 48 Stunden nach Inoculation. Ausschnitt der perilimbale Conjunctiva mit vorwiegend leukocytärer Infiltration, Lymphocyten, Ödem, Hyperämie der stark dilatierten Gefäße und Blutungen ins Gewebe.



Abb.10, li. Auge, Tier 1, 24 Stunden nach Inoculation. Quellung der Hornhautperipherie. Durchsetzung der Cornea mit reichlich Leukocyten. Die Vorderkammer ist von einem fibrinös-eitrigen Erguß angefüllt.

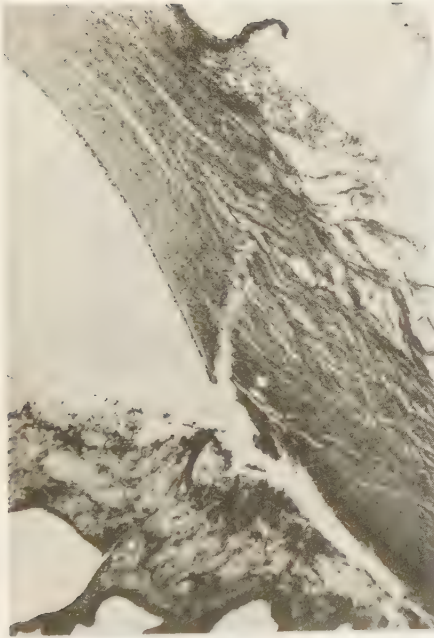
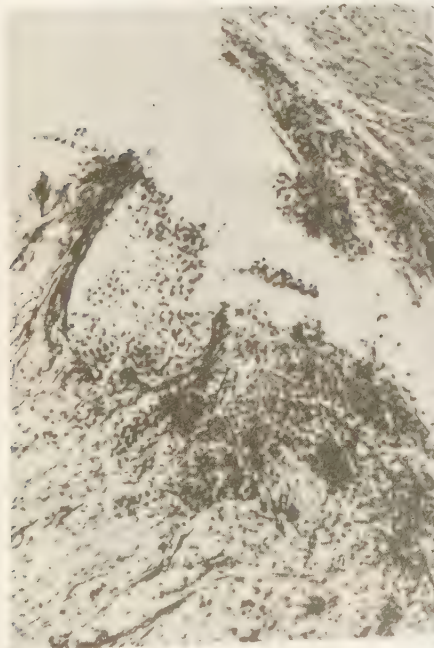


Abb.11, re.Auge, Tier 2,
48 Stunden nach Inocula-
tion. Ausschnitt der In-
jektionsstelle am Limbus.
Perilimbal bis in die
tiefen Skleraschichten
ödematöse Verbreiterung
und Hyperämie. Leukocy-
tenbeschläge der Horn-
hautrückfläche und der
Irisvorderfläche. Dichte
polymorphkernige Leuko-
cyteninfiltration im
Kammerwinkel und in der
Iris.



Hornhaut

Iris

Abb. 11a.

Vergrößerter Ausschnitt
aus Abb. 11

Histologische Betrachtungen

Am rechten Auge von Tier 1 (Abb. 9). 48 Stunden nach Versuchsbeginn ist die Hornhaut am Limbus perforiert. Durch die Öffnung treten Netzhaut und Uveagewebe. Die Linse ist verschwunden, sie hat sich spontan abgestoßen. Im Augeninnern sieht man nekrotisch zerfallende Reste von Netz- und Aderhaut mit Blutungen. Die Conjunctiva ist hyperämisch und leukocytär infiltriert.

Das linke Auge von Tier 1 (Abb. 10) 24 Stunden nach Versuchsbeginn zeigt eine unregelmäßige Quellung. Das Hornhautepithel ist unterschiedlich dick, in der Peripherie stellenweise defekt. Die gesamte Hornhaut ist von Leukocyten durchsetzt.

In der abgeflachten Vorderkammer findet sich ein leukocytär - fibrinöser Erguß. Die Leukocyten sind zum Teil zerfallen. Hyperämie der Iris mit Hämorrhagien. Perilimbal ist die Sklera eitrig durchsetzt und ödematös. Perforation in Höhe des Ciliarkörpers mit Einklemmung von Iris - und Ciliarkörpergewebe im Wundspalt. Im gegenüberliegenden Bereich ist die Sklera eitrig eingeschmolzen und hämorrhagisch durchsetzt. An einer Stelle stülpt sie sich hernienartig durch die Aderhaut. Linse luxiert, Ciliarkörper und Aderhaut hämorrhagisch ödematös verbreitert, der Glaskörper ist vollgeblutet. Die Netzhaut ist abgehoben und faltig aneinandergelegt, die inneren Schichten sind ödematös verbreitert, der normale Aufbau ist nicht mehr zu erkennen.

Das rechte Auge von Tier 2 zeigt 48 Stunden nach Versuchsbeginn eine mildere Reaktion (Abb. 11 und 11a). Perilimbal bis in die tiefen Skleraschichten starke Leukocyten- und Rundzellinfiltrationen, Ödem und Hyperämie. Am Limbus diffuse Leukocyteninfiltra-

tion. Im Hornhautstroma, an der Hornhauatrückfläche und der Irisvorderfläche finden sich Leukocyten. Dichte Infiltration von polymorphkernigen Leukocyten im Kammerwinkel, an der Iriswurzel und den tieferen Irisabschnitten. Siliarkörper nur gering betroffen. Heftige Iritis. Vorwiegend eitrige Entzündung der vorderen Augenabschnitte.

Da die histologische Untersuchung des li. Bulbus des zweiten Tieres keine Besonderheiten erwarten ließ, wurde er nicht geschnitten.

II. Zwei Patienten mit Pyocyaneusinfektion der Hornhaut.

Pat. I Hans-Jürgen G., geb. 10.7.1943 (Jahrgg. 1964/1184)
Vorgeschichte: Am 27.11.1964 war ihm beim Zerhacken von Knochen ein Splitter in das linke Auge geflogen. Am 28.11. traten in den Abendstunden Rötung und geringer Schmerz im linken Auge auf. Er wurde noch am selben Tage einem Facharzt vorgestellt und am folgenden Tage wegen der eingetretenen Verschlechterung in ein Krankenhaus überwiesen. Trotz Reverinbehandlung und lokaler Therapie mit Mydriol-Atropin- und Aureomycinsalbe weiter Verschlechterung, deshalb wurde der Patient am 2.12.64 in die Universitäts-Augenklinik Marburg überwiesen.

Aufnahmebefund vom 1.12.1964: rechtes Auge reizfrei und regelrecht.

Linkes Auge: Beide Lider sind entzündlich geschwollen, die Lidränder durch gelbliches, schleimiges Sekret verklebt. Heftiger, gemischter Reizzustand mit Schwellung der Bindehaut. Hornhaut verdickt, gequollen, Oberfläche unregelmäßig, dicht grau-weißlich getrübt. Nur ein schmaler, ringförmiger Randstreifen, der temporal etwas breiter ist, erscheint relativ klar und zeigt ein intaktes Epithel. Durch diesen klaren Rand ist die Vorderkammer und Iris eben erkennbar. Die zentralen Anteile der Hornhaut wölben sich vor und sind mit gelblich-weißen Auflagerungen bedeckt. Augeninnendruck palpatorisch deutlich erhöht. Die sofort ausgeführten Abstrichuntersuchungen ergaben massenhaft *Pseudomonas aeruginosa*. Wegen des roudroyanten Verlaufes wird die Resistenzbestimmung nicht abgewartet, sondern sofort zweimal täglich

50,0 mg Polymyxin intramuskulär injiziert, dazu lokale Umschläge mit essigsaurer Tonerde und stündlich Einträufelungen von Polymyxin B lokal, und dreimal 1/2 Tablette Diamox.

Die Untersuchung in der Medizinischen Poliklinik zeigte eine Erhöhung der BSG auf 13/32 und eine Leukocytose von 12000 / ccm.

Am 3. 12. Ausbreitungstendenz des Ulcus verstärkt. Ein schmaler Saum normaler Hornhaut ist noch sichtbar. Am 4. 12. Rückgang der schleimigen Auflagerungen, keine weitere Progredienz. Hypopyon und temporale Infiltration der Hornhaut.

Am 7. 12. heftige gemischte Injektion, Auftreten eines großen, bis zum Limbus reichenden Hornhautdefektes mit schmalen, aufgeworfenen Rändern. Temporale Trübung der Hornhaut, anhaltendes Hypopyon.

Die Behandlung mit Polymyxin wird am 8. 12., nach vorliegender Resistenzbestimmung auf Erythromycin umgestellt. Am ersten Tag Applikation von stündlich 2 Kapseln zu 0,50 mg, vom zweiten Tag an stündlich 4 Kapseln zu 100 mg. Stündliche Polymyxineinträufelungen und die Umschläge von essigsaurer Tonerde werden weiter gegeben.

Die internistische Kontrolluntersuchung zeigte einen Anstieg der Leukocytose auf 17000/ccm.

Allmähliche Besserung des Hornhautbefundes. Am 16. 12. ist im Zentrum der Hornhaut noch eine dichte, weiße Trübung zu sehen. In den limbusnahen Gebieten wird die weiße Hornhauttrübung allmählich transparent und grau.

Spaltlampenbefund: Massive Gefäßeinsprossung vom Limbus her. Hornhaut zentral noch anfärbbar.

Spaltlampenbefund vom 18. 12.: nahezu völlige Zurückbildung der zentralen, weißlichen Trübungen, umschriebener zentraler Hornhautdefekt.

Am 24. 12. Hornhaut nicht mehr anfärbbar. Die Cornea ist zentral unregelmäßig, jedoch mit glattem Epithel überzogen. Vordere Augenkammer normal tief, nicht mehr entzündlich getrübt. Iris reizfrei.

Visus links am 30. 12. 0,05 in 2 m, rechts 1,0.

Entlassungsbefund: Conjunctiva links blaß, Hornhaut glatt und spiegelnd mit zentraler Parenchymtrübung und einer tiefen Parenchymfurche nach nasal. Vorderkammer und Iris reizfrei. Teilweiser Pigmentschwund und zahlreiche flächenhafte hintere Synechien mit dichten Fibrinauflagerungen. Die Linse ist, soweit unter dem Fibrin erkennbar, klar.

Es handelte sich hier also um ein schweres Hornhautgeschwür durch Infektion eines Epitheldefektes der linken Cornea mit *Pseudomonas aeruginosa*, das unter Er-

haltung des Auges mit Hornhautnarben abheilte. Die Nachbehandlung erfolgte über 6 Wochen mit Scherofluron und Mydriol - Atropin.

Pat. II Emma R., geb. 2.3.1893 (Jahrgg. 1964/1093)

Vorgeschichte: Seit etwa 10 Tagen Rötung und Schmerzen des linken Auges ohne erkennbaren äußeren Anlaß.

Patientin ist in stark reduziertem AZ und KZ.

Aufnahmebefund: 4.11.64 rechtes Auge: orbitaler Fettkörperschwund, Lider und Lidstellung regelrecht, Bindehaut blaß, Hornhaut glatt, klar spiegelnd. Vorderkammer optisch leer, Iris reizfrei, mäßige Kernsklerose der Linse.

Linkes Auge: Lider und Lidstellung regelrecht.

Heftiger gemischter Reizzustand. Hornhaut im unteren Abschnitt stippchenförmig anfärbbar. Eine arkadenförmig anfärbbare Linie zieht vom Zentrum nach temporal. Descemetknitter sichtbar. Vorderkammer nicht sicher zu beurteilen, Pupille eng. Auf der Iris Fibrinauflagerungen. Hintere Synechien sind nicht mit Sicherheit festzustellen. Im linken Gesichtsfeld ist ein vom Blinden Fleck ausgehendes Bjerrum - artiges Skotom zu sehen. Augeninnendruckwert links mit 30 mm Hg deutlich erhöht.

Wegen des erhöhten Innendruckes wurde eine Zyklodiatthermie links durchgeführt. Der postoperative Heilverlauf war zunächst unauffällig. Der Epitheldefekt der Hornhaut heilte jedoch auch nach Normalisierung des Druckes nicht ab. Er wurde vielmehr unter einer Therapie mit Sulfonamide, Antibiotica und Mydriatica größer und erfaßte die oberen Parenchymschichten. Weitere Behandlung mit Irgapyrin, Glaukosan und Bepanthenalbe.

Befund vom 10. 12. links: heftiger, gemischter Reizzustand. Große zentrale Hornhauterosion mit wulstig aufgeworfenen Epithelresten am Rand. Vom Limbus her Gefäßeinsprossung, hintere Synechien.

Am 11. 12. totale Erosio corneae. Die gesamte Hornhaut ist mäßig gequollen. Da keine Besserung eintritt, werden wiederholte Vereisungen mit dem Kugelkauter vorgenommen.

Am 21. 12. ist die Hornhaut zwar insgesamt noch getrübt, aber der obere Anteil hat sich wieder epithelisiert.

In der Folgezeit zeigt die Hornhaut ein wechselhaftes Bild. Einmal epithelisiert sich der Defekt, zum anderen wird er wieder größer. In mehreren Abstrichen wurden keine pathogenen Keime nachgewiesen. Am 1.1.65 wurden aus der Hornhaut Keime der *Pseudomonas aeruginosa* gezüchtet.

Jetzige Therapie: Aureomycin, Leukomycin, Nebacetin und Kanamycin.

Entlassungsbefund: Am 16. 2. gemischte Injektion. Die Cornea ist von allen Seiten her vascularisiert und insgesamt getrübt. Zentral besteht noch ein kleiner Epitheldefekt.

Visus: Lichtschein mit intakter Projektion.

Am 20. 2. geringe Injektion, kleiner, zentraler Hornhautdefekt, dichte Trübung und Vascularisation der Cornea. Beginnende Phthisis bulbi.

D. DISKUSSION

Unsere Tierversuche über den Verlauf der experimentellen Pyocyaneusinfektion am Kaninchenauge bestätigen im wesentlichen bisherige Berichte. Sie zeigen, daß es sich um eine schwere, äußerst rasch verlaufende Infektion handelt, die innerhalb kurzer Zeit zur Eintrübung, Infiltration, Ulceration und Perforation der Hornhaut führen kann.

Die histologischen Schnitte von 3 Kaninchenaugen, die spätestens 48 Stunden nach der Infektion enukleiert wurden, zeigen zwar ein verschieden schwer ausgeprägtes, jedoch sich generell gleichendes Bild. Die Hornhaut ist in 2 Fällen perforiert. Es besteht eine heftige Uveitis mit Hyperämie sowie eine leukocytaire Infiltration und Verdickung des Hornhautstromas, der Netzhaut, der Uvea und des Ciliarkörpers. In dem Auge, das die heftigste Reaktion zeigt, ist die Sklera in Höhe des Ciliarkörpers bereits nach 48 Stunden nekrotisch eingeschmolzen.

Bei den Patienten handelte es sich im ersten Falle um eine Infektion nach Knochensplittersverletzung. Die Behandlung setzte sofort gezielt mit 2 x einer Injektion von 50,0 mg Polymyxin im. pro die, lokalen Umschlägen mit essigsaurer Tonerde und stündlich als

Tropfen lokal appliziertem Polymyxin B ein. Unter dieser Behandlung breitete sich der Prozeß zwar zuerst noch weiter aus, kam jedoch dann zum Stillstand. Nach dem Ergebnis der Resistenzbestimmung Umsetzung auf Erythromycinbehandlung.

Die schweren Hornhautveränderungen neigten dann innerhalb von 22 Tagen, selbstverständlich mit einer dichten Narbe, ab. - Dieser Verlauf zeigt, daß das sofortige Einsetzen einer gezielten Therapie wichtig ist. Unter keinen Umständen sollte erst das Ergebnis der Keim- und Resistenzbestimmung abgewartet werden.

Die zweite Patientin wurde zunächst wegen eines Glaukoms eingeliefert. Dabei entwickelte sich in der Folgezeit zunächst eine oberflächliche Keratitis punctata, die in eine Erosio überging und trotz intensiver Therapie auch zu Parenchymtrübungen und Iritis führte.

Schließlich wurden aus der Hornhaut Keime der Pseudomonasgruppe gezüchtet. Durch die daraufhin sofort einsetzende gezielte Behandlung mit Aureomycin, Leukomycin, Nebacetin und Kanamycin konnte zwar der Bulbus erhalten werden, aber der Visus war bis auf Wahrnehmung des Lichtscheines herabgesunken, die Hornhaut schließlich dicht getrübt und stark vascularisiert.

Der zweite Fall zeigt erneut, welche Bedeutung der rechtzeitigen Diagnose dieses Krankheitsbildes zukommt.

E. ZUSAMMENFASSUNG

Bei dem *Bacillus Pyocyaneus* handelt es sich gewöhnlich um einen harmlosen, im Boden, im Wasser und in der Luft weit verbreiteten Saprophyten. Er kommt in geringem Umfang auch im Intestinaltrakt, manchmal auch im Respirationstrakt und auf der Haut vor. In einem geschwächten Organismus verursacht dieser Keim leicht Sekundärinfektionen. Sehr selten findet man ihn auch als die Ursache einer Primärinfektion, insbesondere bei Säuglingen. Bei den Sekundärinfektionen geschieht die Übertragung meist durch verunreinigte Instrumente, zum Beispiel bei Harnwegsinfektionen durch unsterile Katheder. Auf ähnlichem Wege können auch bei Fremdkörperverletzungen im Auge Infektionen entstehen und zwar durch infizierte Tropflösungen.

Viele Autoren fordern deshalb die zeitlich begrenzte Anwendung von Augentropfen, die wiederholte Sterilisation der Pipetten oder gar die Herstellung und Verwendung von sterilen Einzelportionen von Augentropfen. Dieser Forderung wurde durch eine Infektionsserie mit *Bacillus Pyocyaneus* in einer Augenpraxis besonderer Nachdruck verliehen, die einen Strafprozeß zur Folge hatte, weil die Betroffenen ganz oder teilweise erblindet waren.

Die häufigste Infektion des Auges entsteht über einen Defekt des Corneae epithels, meist nach Abrasionen oder durch Traumen.

Die *Pyocyaneus*infektion manifestiert sich innerhalb von 24 Stunden und zeigt oft ein charakteristisches Bild: Ein oberflächlicher Substanzverlust mit grauem Grund wird von wulstigen Rändern umgeben. Seine Ausbreitung erfolgt durch tiefe Infiltrationen in die Nachbarschaft. Besteht die Infektion länger, so tritt meist als Zeichen der Iritis ein Hypopyon hinzu. Ins-

gesamt handelt es sich um eine bösartige, rasch verlaufende Infektion. Eine brauchbare Sehkraft kann nur erhalten werden, wenn die Ursache früh erkannt wird.

Schon bald, nachdem der *Bacillus Pyocyaneus* 1882 von LÜCKE zum erstenmal gezüchtet worden war, finden sich in der Literatur Berichte über klinische und experimentelle *Pyocyaneus*infektionen. Lange konnte durch die Therapie höchstens der Bulbus mit Verlust der Sehkraft erhalten werden. Erst 1940 gelang es, mit Hilfe von Sulfonamiden und Antibiotica bessere Resultate zu erzielen. Besonders wichtig sind das Streptomycin und das Polymyxin B. Die Präparate sollten möglichst in Form von subconjunctivalen Injektionen angewandt werden. Wenn subconjunctivale Injektionen nicht durchführbar sind, empfehlen KLEIN und MILLWOOD eine interessante Form der Application von Streptomycin, nämlich als Glycerin-Gelatinescheibchen, die mit 0,1 g Streptomycin getränkt in den Bindehautsack gebracht werden. GURD gelang es, eine ausreichend hohe und wirksame Konzentration des Antibioticums Polymyxin B - Sulfat in Salbenform herzustellen und anzuwenden. Sowohl Polymyxin B als auch Streptomycin wirken jedoch nicht absolut zuverlässig. Es kommt dabei wesentlich auf die r e c h t z e i t i g e Anwendung und auf die Resistenz der Keime an, wobei zu beachten ist, daß 85 verschiedene *Pseudomonas*arten existieren.

Neue therapeutische Möglichkeiten zeigten FISHER und ALLEN auf. Sie fanden einen *Pseudomonas* - proteolytischen - Enzymfaktor, der für die Aktivität, die Cornea zu zerstören, verantwortlich gemacht wird. Da die Antibiotica bekanntlich nur die lebende Zelle angreifen, nicht aber die extrazellulären Produkte der Keime unwirksam machen, wäre es denkbar, einen Anti - Enzym - Inhibitor zu finden, der die Zerstörung der Cornea bei diesen Infektionen verhindern könnte.

Wir haben an 4 Kaninchenaugen den Verlauf der Pyocyaneusinfektion klinisch und experimentell verfolgt und konnten bisher in der Literatur mitgeteilte Beobachtungen bestätigen.

Bei den weiterhin besprochenen Fällen von Pyocyaneusinfektion des Auges von Menschen gelang es in einem Fall, durch eine gezielte Therapie mit Polymyxin B und Erythromycin (nach Resistenzbestimmung) die Sehkraft zu erhalten. Beim zweiten Patienten konnte lediglich der Bulbus gerettet werden. Aus den bisherigen Literaturberichten und unseren Beobachtungen ergibt sich zwingend der Schluß, daß schon beim Verdacht einer möglichen Pyocyaneusinfektion des Auges nicht erst das bakteriologische Ergebnis abgewartet wird, vielmehr, daß sofort eine gezielte Therapie einsetzt.

F. LITERATURVERZEICHNIS

- Adrian-Maschke, G. Infektion durch Tropfanästhesie,
Der Augenspiegel Nr. 2, S. 50-62
(1965)
- Ainslie, D. Treatment of corneal infection with
Pseudomonas pyocyanea by subconjunc-
tival injection of polymyxin E
Brit. J. Ophthalm. 37, S. 336-342
(1953)
- Bigger, Joseph W. Handbook of Bacteriology, Springer,
Berlin 1965, 2. Aufl., S. 78-99
- Bignell, J.L. Infection of the cornea with *B. pyo-
cyaneus*.
Clinical study and summary of ten
cases personally observed.
Brit. J. Ophthalm. 35, S. 419-423
(1951)
- Braun-Vallon, S., Trois cas de panophtalmie à bacille
F. Gaud et R.Solle pyocyanique après operation de
cataracte. Bull. soc. Ophthalm.
France 82-89 (1957)
- Fisher, E. and Mechanism of corneal destruction by
Allen, J.W. *Pseudomonas* proteases.
Am. J. Ophthalm. 46, S. 249-255
(1958)
- Grün, P. und Zur Therapie der experimentellen Pseu-
Reinhart, W. domonas-(*Pyocyaneus*) Infektion der
Kaninchenhornhaut.
Klin. Mbl. Augenheilkunde 115, S.390-
393 (1949)
- Gurd, D.I. Treatment of corneal infections due
to *Pseudomonas pyocyaneus* with
Polymyxin B - sulphate ointment.
Brit. J. Ophthalm. 40, S. 159-166
(1956)
- Hirotsuji, Itsuo Experimental studies on the therapy
of corneal ulcers produced by *Bac.
pyocyaneus*.
Acta soc. ophthal. jap. 63, S. 3125-
3134 (1959)
- Jawetz, Ernest, Meinick, J.L. und Adelberg, E.A.,
Medizinische Mikrobiologie, Springer,
Berlin 1963, S. 243

- Klein, M. Eyedrops and pyocyanea
Trans. Ophthalm. Soc. U. Klingd. 74,
S. 479-491 (1954)
- Klein, M. and
Millwood, E.G., Control of experimental corneal in-
fection with medicated semi - solid
contactcap and disk. Infection with
Ps. Pyocy. treated with streptomycin.
Brit. J. Ophthalm. 37, S. 30-36
(1953)
- Lanon, W.W. Bacillus pyocyanus infection of the
eye. Report of two cases.
Amer. J. Ophthalm., III s. 18,
S. 950-952 (1935)
- Lepri, G. and
Parducci, F. Betrachtung über die Technik der ex-
perim. Hornhautinfektionen mit Pseu-
dom. Aeruginosa.
Pass. ital. Ottal. 30, S. 359-370
(1962)
- Morelli, E. Hypopyonkeratitis durch den Bac. Pyo-
cyanus hervorgerufen.
Arch. di ott. Bd. 29 Nr. 7, S. 285-
304, (1922)
- Moorman, L.T. and
Harbert, F. Treatment of pseudomonas corneal
ulcers.
Arch. of Ophthalm. 53, S. 345-350,
(1955)
- Nab, Mc, A. Klin. Mbl. Augenheilkunde, Bd. 42,
S. 65-70, (1904)
Stuttgart Verlag Ferdinand Enke
- Nastri, F. Ricerche intorno all' azione dei sul-
famidici sul bacillo piociano.
Bull. Ocul. 20, S. 524-541 (1941)
- Ohm, J. Pyocyanusinfektion der Hornhaut.
Klin. Mbl. Augenheilkunde, Bd. 78,
S. 62-64 (1927)
- Riegelmann, Vaughan jr. D.G.
and Okumoto, Masao, Antibacterial agents in Pseudomonas
aeruginosa contaminated ophthalmic
solution.
J. Amer. Pharmaceut. Assoc., Scient.
E, Bd. 45, S. 93-98 (1956)
- Ross, J.V.M. Polymyxin in experimental ocular Pseu-
domonas aeruginosa infections.
Amer. J. Ophthalm. 35, Nr. 5, Part.
II, S. 82-83 (1952)

- Safar, Karl Zur Pathogenese der Pyocyaneusinfektion der Hornhaut.
Zeitschrift für Augenheilkunde, 58,
H. 4, S. 269-274 (1926)
- Shearer, Harry, A. Bacillus pyocyaneus keratitis. Report
of three cases.
Arch. of Ophthalm. 13, S. 447-448
(1935)
- Schieck, F. und
Brückner, A. Kurzes Handbuch der Ophthalmologie.
Springer, Berlin 1932, 1. Aufl.,
Bd. 7, S. 342; Bd. 4, S. 279-282
- Wallace, Mc.Meel, J. Colistine treatment of experimentally
produced pseudomonal corneal infection.
Amer. J. Ophthalm. 51, S. 391-394
(1961)
- Wiggins, R.L.M.D. Experimental studies on the eye with
polymyxin B.
Amer. J. Ophthalm. 35, Nr. 5, Part
II, S. 83-99 (1952)
- Williams, Richard Hanson, Hensch E. Miles and Du Pont Guerrey,
Pyocyaneus ulcer. Clinical report and
experimental investigation.
Amer. J. Ophthalm. Ser. 3, 37,
S. 538-544 (1954)
- Wood, Robert, M., Wallace Mc.Meel, J. and Senterfit,
Lawrence
Effect of polymyxin B sulfate on
pseudomonas corneal ulcers.
Arch. Ophthalm. (Chicago) 66, S. 646-648
(1961)

Meine akademischen Lehrer waren die Herren
Professoren und Dozenten:

Berlin:

Bücherl, Clemens, Franke, Gauer, Haberich, v. Herrath,
Kleberger, v. Kreß, Lax, Loeschke, Maßhoff, Pellnitz,
Schütte, Schwarz, Selbach, Ullrich.

Marburg:

Berendes, Braun-Falco, Buchholz, Dimroth, Dölle,
Drawert, du Mesnil, Exner, Gedigk, Hamm, Heuser,
Hildebrandt, Hornung, Jacob, Knauff, Lang, Linneweh,
Mahr, Mann, Martini, Marx, Mattes, Niessing, Petry,
Petzold, Rodek, Salfeld, Sauer, Seidel, Schleyer,
Schmid, Siegert, Straub, Streicher, Schwaiger, Walcher,
Wendt, Würtele.

LEBENS LAUF

Am 11. Juli 1941 wurde ich, Heinke Schuchardt-Derichs als Tochter des Dr. med. Johann Derichs und seiner Ehefrau Katharina Derichs geborene Jäckel in Bad Nauheim geboren.

Vom 1. September 1947 bis 20. März 1952 besuchte ich die Volksschule in Stadt - Allendorf.

Vom 15. April 1952 bis zum 10. März 1961 besuchte ich das Gymnasium in Bad - Nauheim, wo ich am 10. März 1961 die Reifeprüfung bestand.

Im Sommersemester 1961 begann ich mit dem Medizinstudium an der Philipps - Universität in Marburg. Nach bestandenen Vorphysikum im Wintersemester 1962 war ich vom Sommersemester 1962 bis zum Wintersemester 1963/64 an der Medizinischen Fakultät der Freien - Universität - Berlin immatrikuliert, wo ich am 14. Oktober 1963 die Ärztliche Vorprüfung bestand.

Seit dem Sommersemester 1964 war ich an der Medizinischen Fakultät der Philipps - Universität Marburg immatrikuliert, wo ich am 27. Februar 1967 die ärztliche Prüfung mit der Note " Gut " bestand.

An dieser Stelle möchte ich Herrn Prof. Dr. med. W. Straub für das Thema der Arbeit und für die Überlassung des klinischen Materials danken. Ebenso möchte ich Herrn Dr. med. K. Heimann für seine freundliche Hilfe bei der Auswertung der histologischen Schnitte und Frau Ursprung für die fotografischen Aufnahmen danken.

